AMINO-ACIDOPATHIES

Belaid AIT ABDELKADER
CPMC

Introduction

- Maladie génétique Rares : maladie héréditaire du métabolisme *(autre terme, plus ancien : « erreur innée du métabolisme »)* affectant le métabolisme des acides aminés : aminoacidopathie

- Peuvent être classées en deux catégories :
  - des **anomalies de transport membranaire** (membrane plasmique, membranes intracellulaires mitochondriales ou lysosomiales)
  - des **enzymopathies** touchant le catabolisme de l'azote aminé ou une étape du catabolisme de la fraction carbonée des aminoacides
- Ces défauts conduisent à l'accumulation de l'acide aminé lui-même, de son précurseur ou d'un sous-produit.
- L'accumulation excessive dans le sang entraîne des symptômes physiques de la maladie (retard mental et psychomoteur).

Élimination urinaires des acides aminés

- Le sang passant par le rein est partiellement débarrassé des acides aminés par filtration glomérulaire
- subissent une réabsorption tubulaire active par des transporteurs spécifiques.

- À l'état physiologique on trouve dans les urines une certaines quantités d'AA ou les dérivés d'AA, on parle d'aminoacidurie.

- L'élimination urinaire des AA est très variable d'une personne à une autre d'un jour à un autre chez la même personne.
- Elle est pour chaque AA de 5 à 10 mg/24h.
- Il peut exister chez le Nné et plus particulièrement le prématuré une hyperaminoacidurie transitoire due à l'immaturité des systémes de transfert.

Mécanisme physiopathologique de l'hyperaminoacidurie

- **Hyperaminoacidurie de débordement:**
  - **Sans altérations des systèmes de transport.**
  - **Liée à un déficit enzymatique héréditaire partielle ou complet bloquant une des premieres étapes du catabolisme d'un ou de plusieurs acides amimés**
  - **Dans ce cas, les AA non catabolisés augmentent dans le sang et passent dans les urines.**

Ce sont des enzymopathies

Mécanisme physiopathologique de l'hyperaminoacidurie

- **Hyperaminoacidurie par altération des systèmes de transport: atteinte rénale**
  - Le trouble peut atteindre un seul transporteur d'AA (cystinine, lysine, arginine, ornithine); **ex cystinurie**: anomalie des acides aminés di-basiques **différent de la cystinose** (accumulation de cystines dans les lysosomes)
  - Le trouble peut atteindre plusieurs transporteurs ex maladie de hartnup; le rein laisse fuir les acides aminés neutres (valine et alanine)
  - Le trouble peut atteindre tous les transporteurs: trouble généralisé à tous les AA: (syndrome de De Toni Debré Fanconi): trouble des transporteurs membranaires de tous les AA plus phosphate, bicarbonnate, glucose, potassium.

Aminoacidopathies: Enzymopathies

- Les enzymopathies **touchant le catabolisme des acides aminés** dont l'expression clinique est très différente en fonction de l'enzyme concernée**, et cela au sein d'une même voie métabolique.**

- La majorité de ces affections **est transmise sur un mode autosomique récessif,**

- La symptomatologie clinique apparaît généralement après **« un intervalle libre »** de quelques heures à quelques jours dans les formes aiguës.

Aminoacidopathies: Enzymopathies

- Les symptômes cliniques de la maladie **sont dus aux effets toxiques de l'acide aminé ou des intermédiaires métaboliques** qui s'accumulent dans le plasma, **ou encore à un défaut d'épuration d'une substance toxique.**
  - signes d'appel spécifiques (Odeur des urines)
  - signes non spécifiques
  - signes d'intoxication
- **Dans les formes aiguës, le diagnostic biologique doit être donné rapidement afin d'éviter des séquelles neurologiques non réversibles.**

Méthodes d'exploration: investigation d'une Aminoacidopathie

- Faire les investigations rapidement car les premiers signes apparaissent dans les 48 h après la naissance comme par exemple dans le cas de la phénylcétonurie, le diagnostic précoce **permet d'éviter des lésions cérébrales irréversibles.**
- **Méthodes simples**

A- odeur des urines:

- **Odeur du sirop d'érable** ou bouillon de viande (leucinose et AA ramifiés)
- **Odeur de souris et moisissures** (phénylcatonurie)
- **Odeur de beurre rance** (hyperméthioninémie)
- **Odeur des pieds** (acidémie isovalérique): anomalie de la voie du catabolisme leucine)

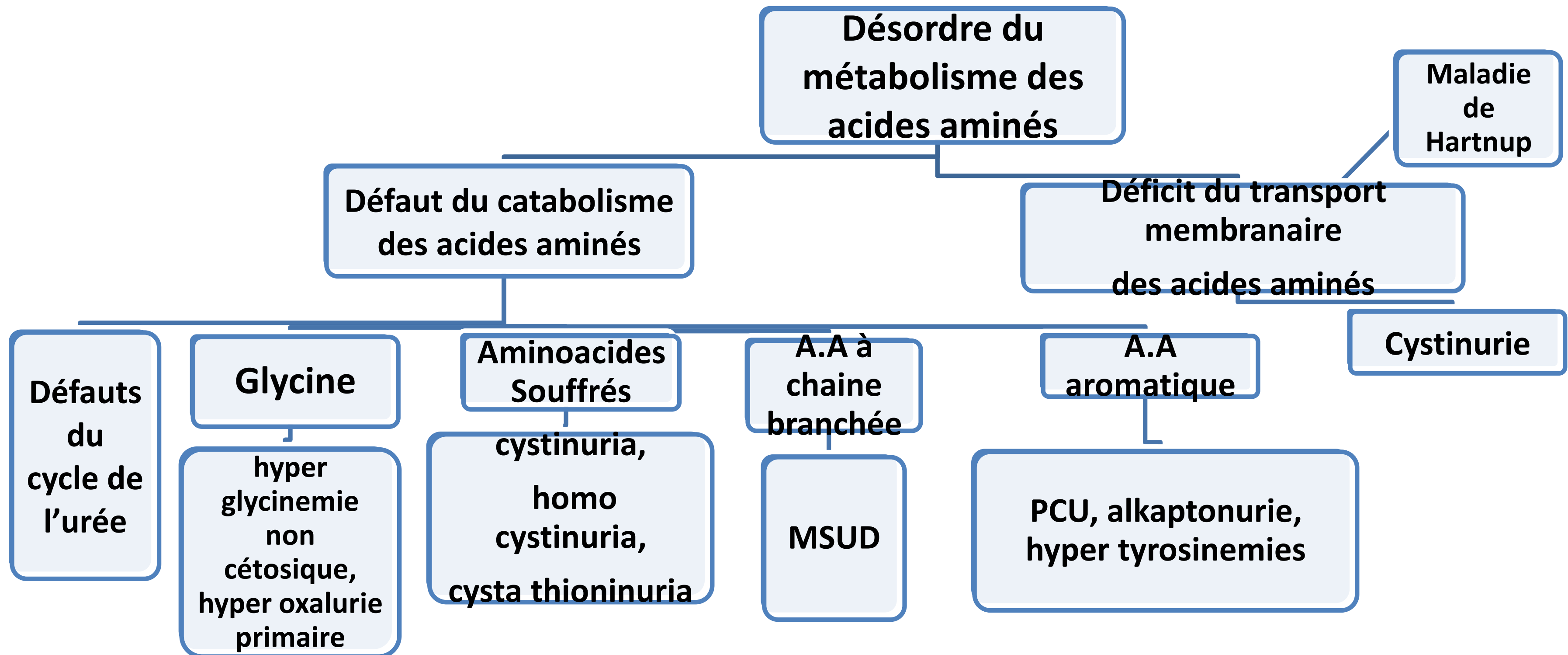
METHODES D'ETUDE DES ACIDES AMINES
TESTS D'ORIENTATION URINAIRES

PHENISTIX	**FeCl3 détecte les acides a-cétoniques** : coloration **Verte** : PCU ou Tyrosinémie ; **bleue** :leucynoses ou histidinémies.
Réaction au DNPH ou 2.4-dinitrophénylhydrazine	En **milieu acide fort, la DNPH** forme avec les acides a-cétoniques un précipité jaune.
Réaction de BRAND	En **milieu alcalin et en présence de KCN** et **de nitroprussiate Na**; la cystéine et la cystine donne une coloration **rouge pourpre**.
Réaction de FEHLING	**L'homogentesiate réduit la liqueur de Fehling** : Alcaptonurie.
Réaction de SPEATH-BARBER	**Nitrate d'argent ammoniacal** réduit l'homocystine en homocystéine par réduction des ponts (S-S) le **groupement thiol libre réagit avec le nitroprussiate Na** :coloration rose **violacée.**
Réaction de MILLION	**Réactif de Million agit par son OH situé dans un noyau benzénique avec des urines chauffer à 50C** et donne une coloration **rouge** en présence de tyrosine.

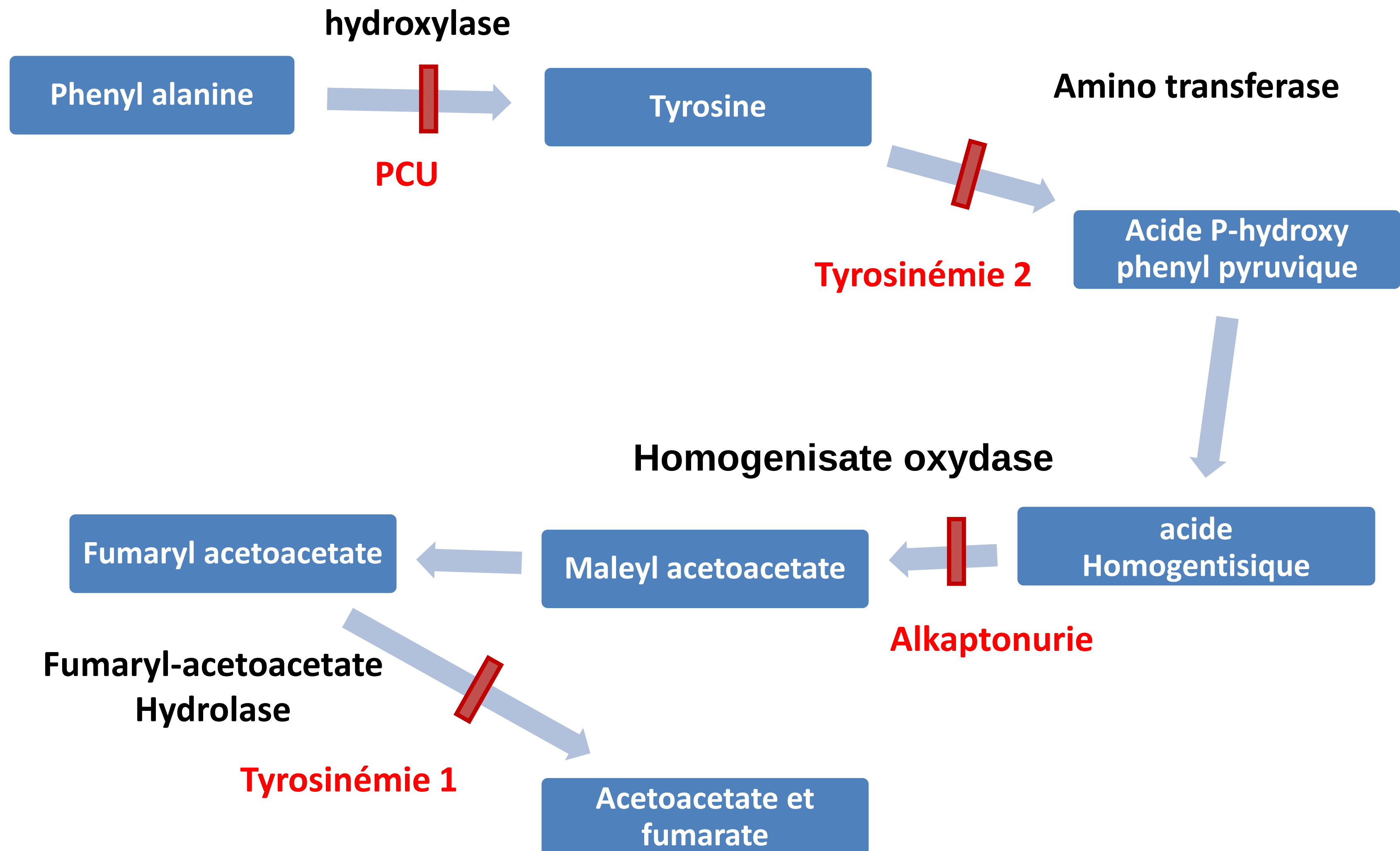
Méthodes d'exploration: investigation d'une Aminoacidopathie

- 1) Dosage global
  - **Ne permet pas le diagnostic spécifique des AA.**
  - **On a 2 méthodes: DNFB et ninhidryne**
- 2) Dosage spécifique des AA.
  - **Méthodes chromatographiques**
    - Sur Couche Mince (CCM),
    - Chromatographie échange d'ions
  - **Méthodes microbiologiques**
    - Test de guthrie
  - **Méthodes chimiques: fluorescence**
    - Pour doser la phénylalanine et la tyrosine

Les aminoacidopathies



AA aromatiques: Phénylalanine et tyrosine



LA PHENYLCETONURIE (PCU)

- **Phénylcétonurie (PCU *ou PKU, phenylketonuria*) = phénylcétone dans l'urine**
- **Il s'agit d'une maladie relativement fréquente, incidence est de**

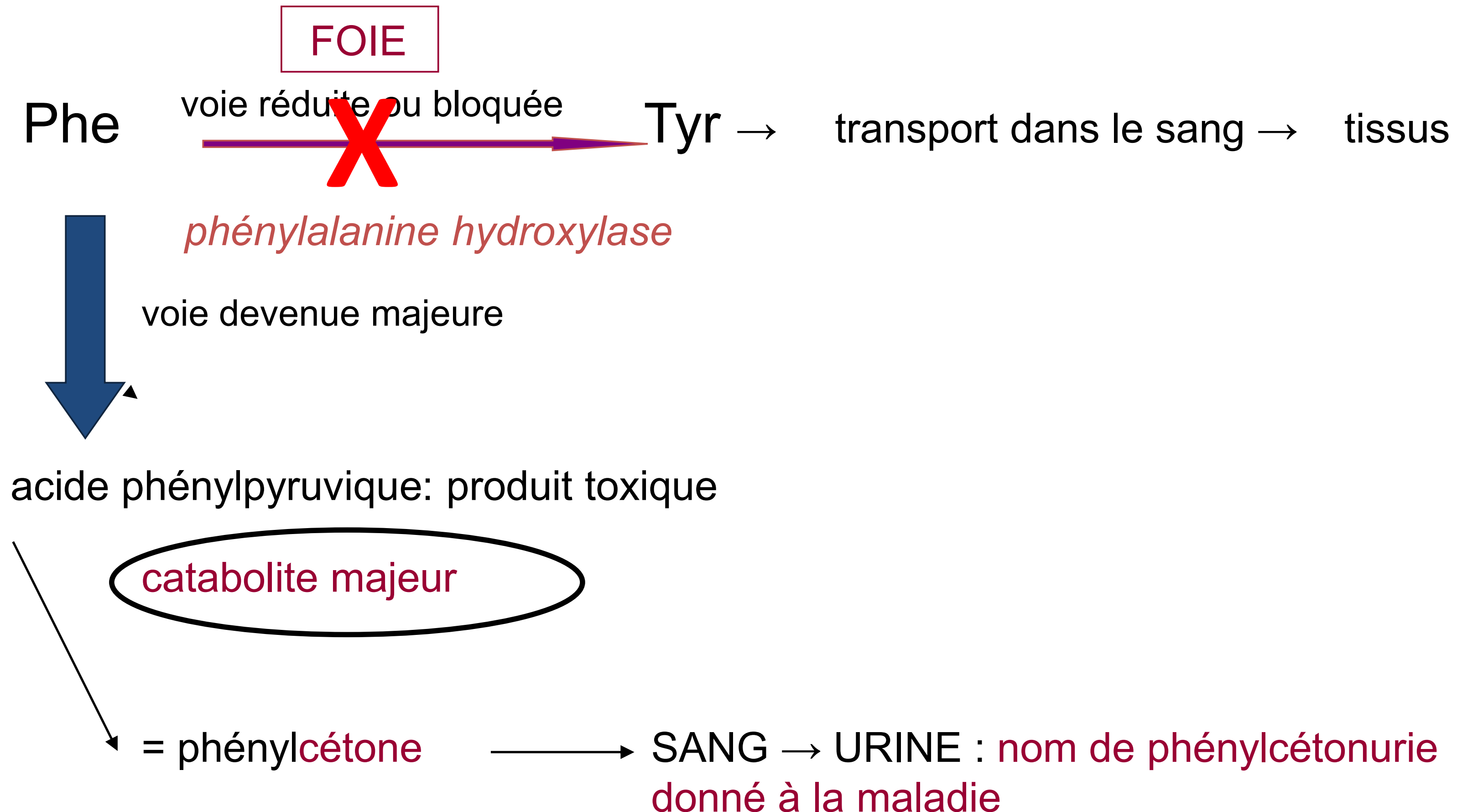
1 pour 16 000 naissances

- **L'hérédité est autosomique récessive**
- **Elle est liée au déficit d'activité de la phénylalanine hydroxylase, qui permet la formation la tyrosine à partir de la phénylalanine (forme classique ou type I), caractérisée par une hyperphénylalaninémie *(= ↑ de la concentration de phénylalanine dans le sang)***

LA PHENYLCETONURIE (PCU)

- Le blocage du catabolisme de la phénylalanine = augmentation de son taux sanguin, (normalement compris entre 50 et 60 µmoles/l) ;
- Ce taux peut, atteindre 1000 à 1500 µmoles/l dans les jours suivant la naissance.
- Il y a diminution des métabolites normaux, l'apport alimentaire en tyrosine est suffisant et la phénylalanine sera éliminée sous forme d'acide phénylpyruvique
- Cet acide est neurotoxique et peut provoquer chez le nouveau-né, un retard mental sévère due à des lésions cérébrales, qui commence à la 2e et 3e semaine après naissance .
- Si atteinte confirmée = Retard mental, troubles du comportement, psychoses, épilepsie.
- La détection précoce permet un contrôle par le traitement de régime alimentaire faible en phénylalanine jusqu'à l'âge de 5-6ans jusqu'à ce que le métabolisme normal se développe.

Métabolisme pathologique de la phénylalanine dans la Phényl-cétonurie



Les hyperphénylalaninémies malignes (phénylcétonurie de type 2)

- Dues à un **déficit en dihydrobioptérine-réductase**, entraînant un déficit en tétrahydrobioptérine.
- Déficit beaucoup plus rare, transmis sur un mode autosomique récessif.
- Clinique :
- Retard psychomoteur, anomalies du tonus, convulsions mouvements anormaux, hypersalivation, difficultés de la déglutition.

Test de Guthrie





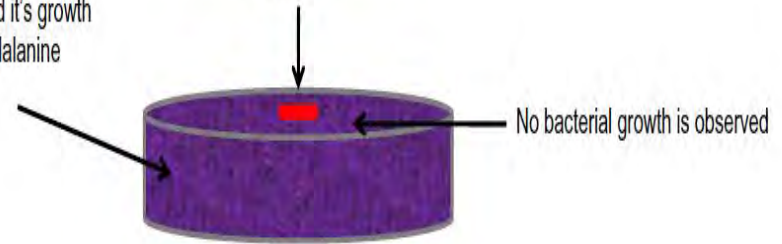




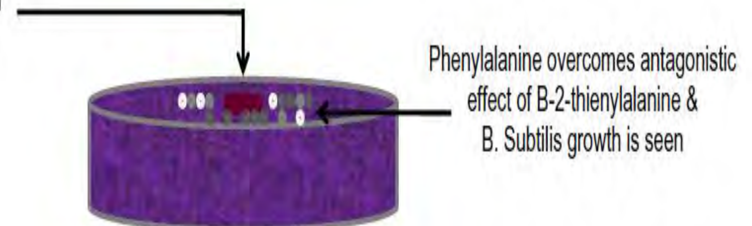


Blood sample dried on guthrie filter disk with ***normal level*** of phenyl-alanine

mercially available agar plate
ins B. Subtilis and it's growth
hibitor B-2-thienylalanine



l sample dried on guthrie filter
sk with ***increased level*** of
phenylalanine

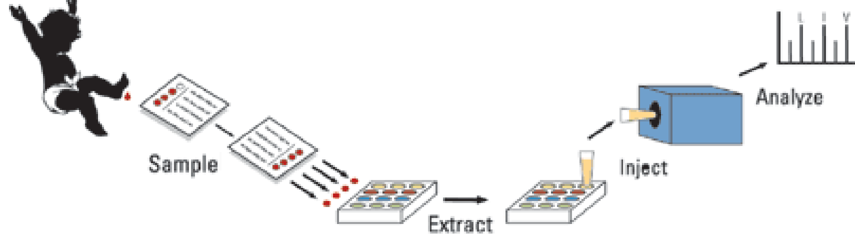


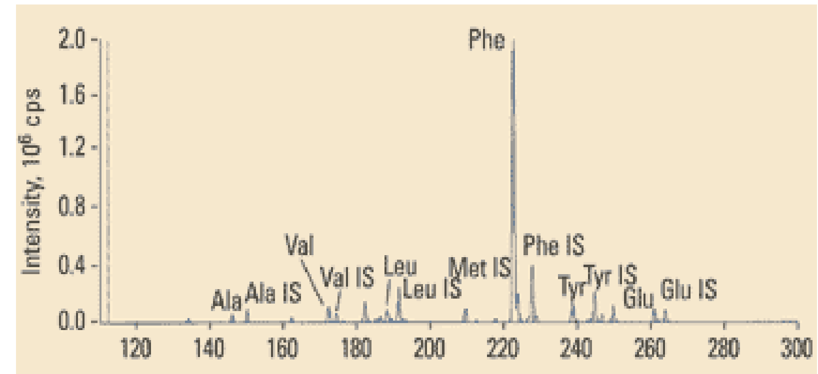
Sang prélevé à J3, déposé sur un « carton Guthrie » et acheminé au laboratoire et le disque de papier filtre imprégné de l'échantillon de sang séché est placé sur la gélose

Méthodes d'analyse:

- **Confirmation diagnostique**
- Méthode référence ou de confirmation; Chromatographie liquide haute performance (CLHP) (et bientôt spectrométrie de masse).

Analyse à J5 des AA du sang par chromatographie pour une prise en charge médicale des sujets positifs à J10





- Dosage de la phénylalanimémie:
  - *Valeurs de référence : 45-65 µmol/l*
- *Classification :*
  - *PCU typique (sans régime) : > 1200 µmol/l*
  - *PCU atypique (sans régime) : 600-1200 µmol/l*
  - *Hyperphénylalaninémie modérée: <600 µmol/l*

Le test d'urine pour le diagnostic de la phénylcétonurie

- Est utile pour contrôler la thérapie diététique
- Il peut être effectué par un test de bandelette réactive qui comprend la réaction de chlorure ferrique avec de l'acide phényl pyruvique avec une urine pour produire la couleur verte.

LA TYROSINEMIE TYPE I

- Incidence de l'ordre de 1 pour 100 000 à 120 000 naissances
- Transmise sur le mode autosomique récessif.
- Due à un déficit enzymatique en **fumaryl-acéto-acétate hydrolase (FAAH),** dont le gène est localisé sur le chromosome 15 (15q23 – q25).
- Il y a excrétion de la tyrosine et de catabolites tyrosine dans les urines.
- Elle est responsable d'une atteinte hépatique sévère évoluant vers un hépatocarcinome, d'une insuffisance tubulaire complexe et d'une polyneuropathie périphérique aiguë.

Diagnostic positif

- **Clinique**
  - **L'atteinte hépatique** débute dans les premières semaines ou les premiers mois de la vie, avec syndrome hémorragique, ictère, œdèmes, ascite, hépatosplénomégalie.
  - **La tubulopathie** représente la manifestation néphrologique majeure dont les signes biologiques habituels sont l'hyperaminoacidurie et l'hyperphosphaturie avec hypophosphatémie.

- **Diagnostic biologique :**
  - La chromatographie des acides aminés, plasmatiques et urinaires
  - Dosage de la succinylacétone et de l'acide δ-aminolévulinique dans les urines
  - La présence dans le plasma et surtout dans les urines de **succinylacétone** est le **signe pathognomonique de la tyrosinémie de type I**

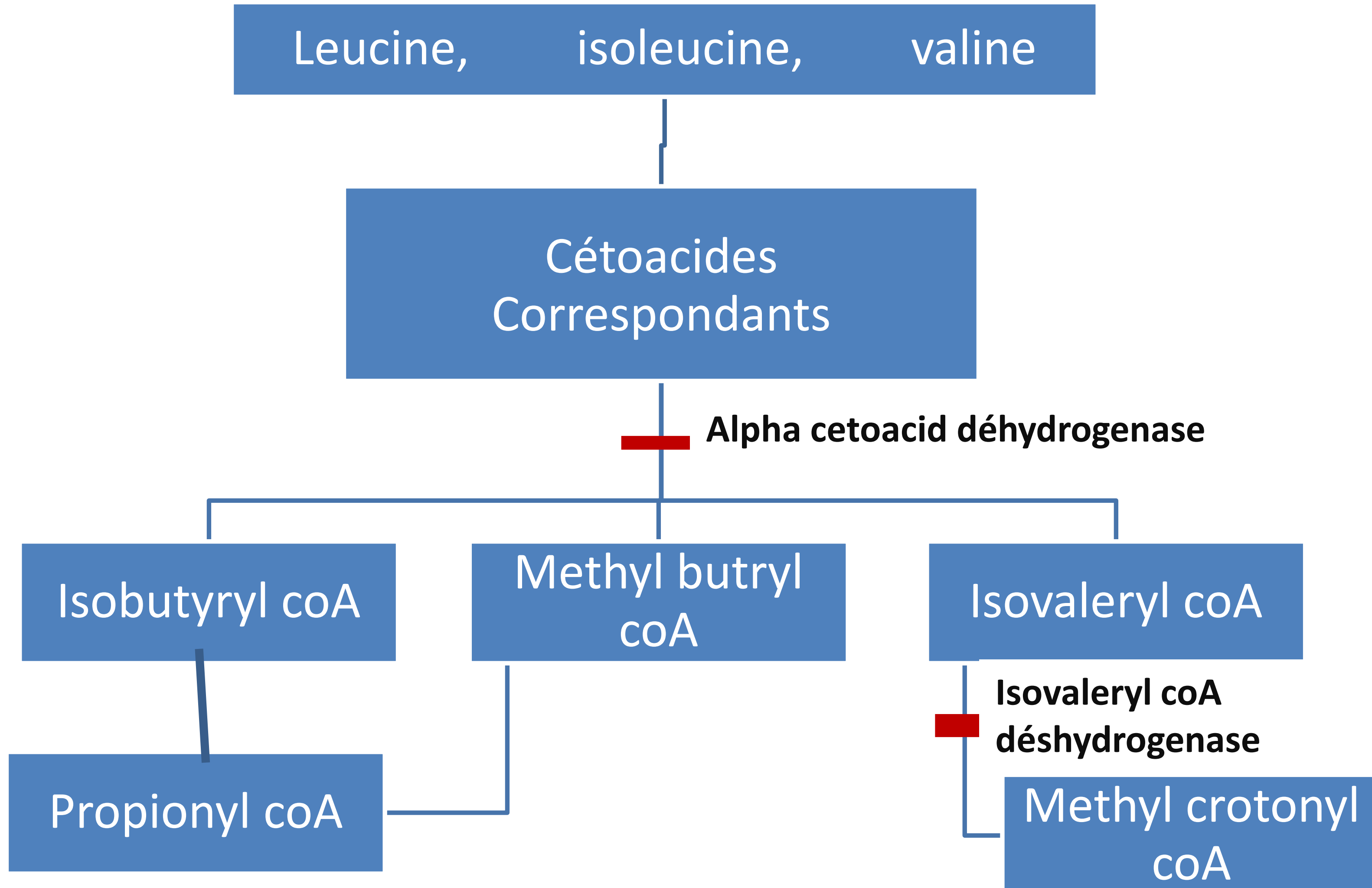
LA TYROSINEMIE DE TYPE II

- Syndrome de RICHNER-HANHART.
- Dû à un déficit en **tyrosine aminotransférase** (TAT)
- Maladie **autosomique récessive**
- Elle associe une kératite herpétiforme et une hyperkératose palmoplantaire.
- Les lésions cutanées apparaissent en général après les lésions cornéennes. On rapporte également quelques cas de retard mental
- **Le diagnostic biologique** repose essentiellement sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques, le taux de la **tyrosine est très augmenté**.

ALCAPTONURIE

- Déficit en homogenisate oxydase
- Incidence de 1 à 250.000
- Coloration noire des urines en cas d'exposition à l’atmosphère, due à l'acide homogentisique (HGA) oxydé.

Aminoaciduries à chaine Branchée



Maladie des urines sirop d'érable ou MAPLE SYRUP URINE DISEASE (MSUD):

- Maladie héréditaire avec une odeur caractéristique de l'urine, de la respiration et de la peau de type sirop d'érable ou de type sucre brûlés.
- Avec absence complète ou réduite de l'activité de l'enzyme branched-chain keto acid decarboxylase bloquant ainsi le métabolisme normal de trois acides aminés essentiels à savoir la leucine, valine et l'isoleucine.
- Résulte en l'accumulation des acides aminés à chaîne ramifiée et leurs céto-acides correspondants dans le sang, l'urine et le LCR.

Les symptomes de la MSUD:

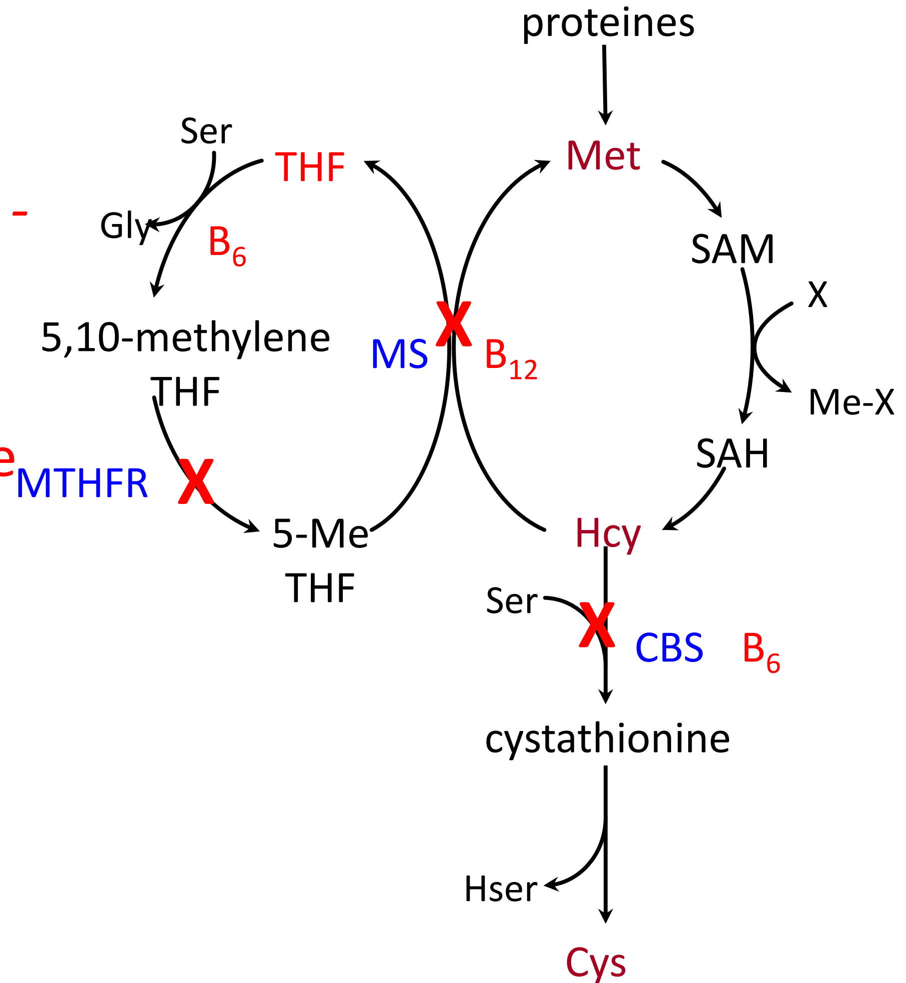
- Un retard mental et des convulsions dues à la présence dans le LCR des produits non dégradés.
- Dans le sang: l'aceto-acidose et l'hypoglycémie
- **Le décès survient en 1ère année après la naissance s'il n'est pas traité.**
- Incidence faible de 1 /216 000
- un diagnostic précoce grâce au dépistage systématique est fortement souhaitable.

Méthodes d’analyse pour la MSUD:

- Test d'inhibition bactérienne de Guthrie Modifié
- Analyse Microfluorimétrique des acides aminés à chaîne ramifiée.
  - Sur la tache de sang déposé sur le papier filtre.

Hyperhomocystéinémies

- **Déficit enzymatique**
- Déficit en **CBS** (*Cystathionine -β Synthase*)
- Déficit en **MTHFR** (Méthylene tétrahydrofolate réductase)
- Déficit méthylation B12
  MS (Méthionine synthase)
- **Autres causes:**
  – Déficits vitaminiques



Clinique des Hyperhomocystéinémies



- **Lésions oculaires**
  - Ectopie du cristallin: inférieure, Myopie, Luxation du cristallin

- **Lésions squelettiques et musculaires**
  - Aspect marfanoïde
  - Taille élevée
  - Extrémités longues et fines
  - Scoliose





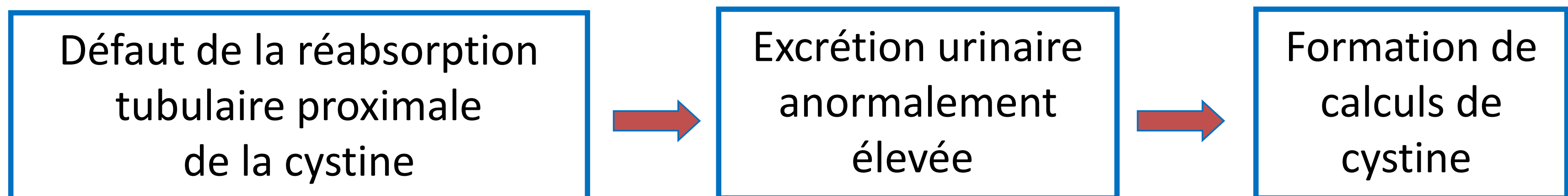


Méthodes d'analyse

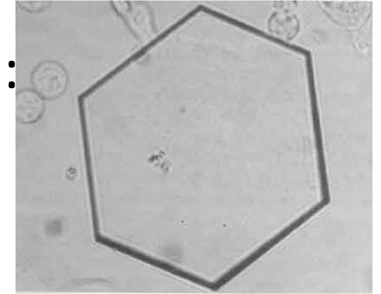
- **Dans le plasma**: test modifié de Guthrie
- **Dans les urines** : réaction de Brand
  - L'homocystéine donne une coloration **rouge *pourpre*** avec le **nitroprussiate de Na** en milieu alcalin **mais** la cystéine urinaire peut interférer avec l'essai, et va donner **des faux/positif**.
  - Réaction de Spaeth et Barber en ajoutant **du nitrate l'argent,** l'homocystéine **est réduite** mais non la cysteine permettant de ce fait à l'homocystéine de réagir avec le nitroprussiate pour produire la **couleur rougeâtre**.

CYSTINURIE

- C'est une anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine .
- Elle est transmise sur un mode autosomique récessif
- Il y a augmentation de 20 à 30 fois de l'excrétion urinaire de la cystéine due au défaut génétique dans les mécanismes rénaux de réabsorption.
- La cystéine est insolubles et donc précipite dans des tubules de rein.
- L'analyse de laboratoire est identique à celle de l'homocysteinurie où *une couleur rougeâtre-pourpre est produite dans l'essai de cyanure-nitroprissiate.*



LA CYSTINURIE



- Les manifestations cliniques sont celles d'une lithiase :
  - dysurie, Hématurie
  - infections urinaires
  - coliques néphrétiques
  - Les calculs sont souvent volumineux, multiples, bilatéraux et faiblement radio-opaques.



- L'âge au diagnostic est variable : dès les premières années de la vie ou plus souvent au cours de la deuxième ou de la troisième décennie.
- Les examens biologiques :
  - la présence dans les urines de cristaux hexagonaux de cystine est **pathognomonique**
  - la réaction de BRAND au nitroprussiate de sodium sur des urines fraîches du matin, donne une coloration rouge, lorsque la **cystinurie dépasse 300 µmoles/l**
  - **Faire la** chromatographie des acides aminés dans les urines

Conclusion

- **Les aminoacidopathies sont affections héréditaires rares .**
- **Beaucoup de ces maladies impliquent chez le nourrisson et le jeune enfant, retard psycho-moteur et arriération mentale. D'où la nécessité, quand c'est possible, de dépister et de faire le diagnostic précoce.**
- **Le dépistage génétique est possible pour certaines aminoacidopahies.**